

РЕГИСТР ПО ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА БЕЗ СТОЙКИХ ПОДЪЕМОВ СЕГМЕНТА ST НА ЭКГ ЭНОКСАПАРИНОМ (РЭНОКС)

И. С. Явелов

От имени участников Регистра по лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST эноксапаринном (РЭНОКС)

Для суждения о реальном положении вещей и улучшения качества оказания медицинской помощи при остром коронарном синдроме (ОКС) необходимо знать, какие особенности ведения больных распространены на практике и насколько они отличаются от подходов, предложенных в современных клинических рекомендациях. Стандартный способ получения подобной информации – проведение проспективных эпидемиологических исследований (многоцентровых регистров). Число подобных регистров в РФ невелико, и накопленные данные в силу разных причин имеют существенные ограничения (изучение небольших или искусственно ограниченных контингентов больных, несоблюдение принципа включения всех последовательно поступивших больных, отсутствие аудита) [1–5]. Кроме того, многие регистры дают информацию только о факте использования тех или иных лечебных вмешательств без оценки того, насколько строго соблюдалась методика их применения, позволяющая добиться наилучшего клинического результата. Все это, наряду с необходимостью постоянного обновления информации, которая в идеале должна отражать реалии сегодняшнего дня, определяет целесообразность продолжающегося изучения.

Антитромботические препараты – обязательный компонент лечения ОКС. В современных условиях в ранние сроки заболевания наиболее часто применяется сочетание ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и парентерального введения антикоагулянтов [6–8]. При

этом для обеспечения надлежащей эффективности и безопасности лечения важно не только достаточно широкое применение этих ЛС, но и соблюдение правил их использования, включающих обеспечение преемственности, выбор адекватной дозы и учет подходов к ведению больного (только медикаментозная терапия или инвазивные вмешательства в ранние сроки заболевания).

Чтобы охарактеризовать особенности лечения и исходы у больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ (ОКСбпST), в повседневной врачебной практике был организован проспективный многоцентровый Регистр по лечению острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST эноксапаринном (РЭНОКС).

Материал и методы

В регистр включались мужчины и небеременные женщины старше 18 лет, госпитализированные с ОКСбпST, которым после госпитализации проводилось лечение с использованием низкомолекулярного гепарина эноксапарина (Клексан, Sanofi-Aventis). К обязательным условиям относили также подписание письменного информированного согласия.

К критериям невключения относили: 1) состояния и заболевания с высоким риском развития кровотечения, включая аневризму сосудов головного мозга, расслаивающую аневризму аорты, геморрагический инсульт в анамнезе, недавно перенесенный ишемический инсульт, неконтролируемую тяжелую артериальную ги-

перитонию, неконтролируемое кровотечение, язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в период обострения или другие эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта; 2) недавнюю (<12 ч) или запланированную спинальную/перидуральную анестезию или пункцию; 3) показания к длительному применению антикоагулянтов (искусственные клапаны сердца и др.); 4) известную тяжелую почечную недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин); 5) анемию (гемоглобин <100 г/л); 6) существенные врожденные или приобретенные нарушения гемостаза, включая необъясненные клинически значимые кровотечения; 7) выраженную тромбоцитопению (содержание тромбоцитов в крови <100,000/мкл); 8) гиперчувствительность к препаратам гепарина; 9) иммунную тромбоцитопению, вызванную гепарином, в анамнезе.

Набор больных осуществлялся с 18.02.2008 по 03.04.2010. Регистрировались демографические данные, клиническая характеристика больных, особенности лечения и исходы заболевания в период пребывания в стационаре. Участие в регистре не предполагало каких-либо изменений в подходах к ведению больных, принятых в конкретном лечебном учреждении. При сборе информации использовалась модифицированная карта регистра GRACE. Аудита качества отбора больных и заполнения первичной документации в ходе работы не проводилось. Формирование базы данных и начальные этапы анализа результатов осуществлялись сторонней организацией по поручению фирмы Sanofi-Aventis.

Статистический анализ проводился с использованием пакета статистических программ SPSS 16,0 и STATISTICA 10,0. При отсутствии в части случаев данных о наличии или отсутствии признака процентные соотношения вычислялись по отношению к больным с известными значениями показателей. При сравнении дискретных величин использовался критерий χ^2 Пирсона с коррекцией на непрерывность или точный тест Фишера в случаях, когда число

наблюдений и в какой-либо из ячеек таблицы сопряжения не превышало 5. Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

В 146 центрах было включено 2986 больных; доступными для анализа оказались данные 2903. В 140 лечебных учреждениях было включено по 20 пациентов, в двух – по 21, в одном – по 10, 15, 17 и 19 соответственно. Характеристика изученных больных представлена в *таблице 1*.

Таблица 1.
Характеристика и некоторые особенности ведения больных, вошедших в регистр острых коронарных синдромов РЭНОКС

Показатели	Число больных	%*
Всего в регистре	2903	100
Возраст, лет (M \pm SD)	61,7 \pm 10,9 (медиана 60,6; от 21,7 до 96,9)	
Возраст старше 75 лет	342	12,0
Мужской пол	1 812	62,5
В анамнезе		
стенокардия	нет данных	
инфаркт миокарда	973	33,9
<1 мес. назад	75	2,6
>1 мес. назад	907	31,6
реваскуляризация миокарда	251	8,7
– чрескожное коронарное вмешательство	176	6,1
<6 мес. назад	49	1,7
>6 мес. назад	136	4,7
– коронарное шунтирование	103	3,6
артериальная гипертензия	2 511	87,0
сахарный диабет	532	18,6
известная гиперлипидемия	1 616	66,2
курение	нет данных	
периферический атеросклероз	513	20,7

хроническая сердечная недостаточность	1 242	44,1
фибрилляция предсердий	376	13,1
– постоянная	135	4,7
– пароксизмальная	241	8,4
желудочковая аритмия	312	10,2
инсульт или транзиторная ишемическая атака	146	5,0
ХОБЛ	292	10,1
злокачественные новообразования	49	1,7
почечная недостаточность	49	1,7
язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки	332	11,6
другие возможные источники кровотечения из желудочно-кишечного тракта	37	1,3
мочекаменная болезнь	196	6,9
другие возможные источники кровотечений	7	0,2
Характер болевого синдрома		
приступ >20 мин	2 323	80,0
приступ >20 мин в ближайшие 48 ч	1 686	76,0
приступ в покое или при минимальной нагрузке	2 224	76,6
приступ в покое или при минимальной нагрузке в ближайшие 48 ч	1 552	74,9
Исходная ЭКГ		
Ишемические изменения ST-T		
снижение сегмента ST $\geq 0,05$ мВ	1 495	55,8
вне болевого приступа	503	39,5
подъемы сегмента ST	311	12,2
инверсии зубца T $\geq 0,1$ мВ	1 458	54,8
Патологические зубцы Q	549	19,4
Блокада ножек пучка Гиса	525	19,0
блокада левой ножки пучка Гиса	88	3,2
Атриовентрикулярная блокада		
1-й степени	145	5,2
2-й степени	8	0,3
3-й степени	2	0,07
Фибрилляция/трепетание предсердий	243	8,7

Значения индекса риска TIMI	3,3 \pm 1,4	
0	(медиана 3,0)	1,9
1	55	9,1
2	263	17,4
3	506	26,4
4	765	24,2
5	703	16,3
6	474	4,5
7	130	0,2
	7	
TIMI 0–2	824	28,4
TIMI ≥ 3	2 079	71,6
TIMI 0–2	824	28,4
TIMI 3–4	1 468	50,6
TIMI 5–7	611	21,0
Масса тела, кг		
со слов больного:		
M \pm SD	80,9 \pm 13,1	
медиана (межквартильный размах)	80 (72; 90)	
минимум–максимум	от 40 до 160	
при взвешивании:		
M \pm SD	81,6 \pm 13,6	
медиана (межквартильный размах)	8 (72; 90)	
минимум–максимум	от 42 до 182	
	Корреляция Пирсона 0,98 ()	
Использование биомаркеров для выявления некроза миокарда	2 741	94,4
Общая КФК	2 029	69,9
– только общая КФК	258	8,9
МВ КФК	1 918	66,1
– только МВ КФК	213	7,3
Сердечный тропонин	1 703	58,7
– только сердечный тропонин	270	9,3
Основной диагноз при поступлении в стационар		
Нестабильная стенокардия	2 084	72,2
ИМ без подъемов сегмента ST	688	23,8
Другое	116	4,0

Подходы к лечению в данном учреждении		
Рекомендации ВНОК	2 448	86,2
Локальный формуляр	321	11,3
Отсутствие формуляров/протокола	71	2,5

* У части больных нет данных о наличии или отсутствии признака; здесь и далее процентные соотношения рассчитаны по отношению к больным с известными значениями показателей; ИМ – инфаркт миокарда, КФК – креатинфосфокиназа, МВ КФК – МВ фракция креатинфосфокиназы, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Средний возраст изученных пациентов составил $61,7 \pm 10,9$ года, 62,5% из них были мужчинами.

Среди больных с известным значением показателя инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия, клинические проявления периферического атеросклероза в анамнезе отмечались у 33,9, 87,0, 18,6, 66,2 и 20,7% больных соответственно. Сведения о курении и наличии стенокардии в анамнезе отсутствуют. Реваскуляризация миокарда ранее была выполнена у 8,7% включенных в регистр.

Инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) ранее перенесли 5,0% больных. Состояния, связанные с повышенным риском кровотечений на фоне активной антитромботической терапии, отмечены в 568 (20,9%) случаях.

Из-за отсутствия сведений об уровне креатинина в крови судить о функции почек не представляется возможным. Известно только, что креатинин не определялся у 84 (2,9%) больных.

При оценке причин госпитализации наличие затяжных болевых приступов отмечено у 80,0% больных, причем в 76,6% случаев подобные симптомы возникали за 48 ч до поступления в стационар. Ангинозные приступы в покое или при минимальной физической нагрузке в ближайшие 48 ч отмечались в 74,9% случаев.

На исходной ЭКГ депрессии сегмента ST отмечены в 55,8% случаев (у 39,5% больных они сохранялись после купирования болевого

приступа), преходящие подъемы ST – в 12,2%, инверсии зубца T – у 54,8% больных.

Частота определения уровня сердечных тропонинов в стационаре составляла 94,4%, при этом общую КФК определили у 69,9% больных, МВ фракцию КФК – в 66,1%, сердечный тропонин – в 58,7% случаев. Общая КФК явилась единственным из использованных маркеров некроза миокарда у 8,9% больных, уровень сердечного тропонина – у 9,3%. Более детальных сведения о подходах в диагностике некроза миокарда (время забора крови по отношению к последнему эпизоду ишемии миокарда или времени госпитализации, частота повторного определения показателя) отсутствуют.

Сумма баллов для индекса TIMI составила в среднем $3,3 \pm 1,4$ (медиана 3,0). При этом 0–2 балла имели 28,4% больных, а наличие 5–7 баллов отмечено в 21,0% случаев (табл. 1).

В качестве причины госпитализации нестабильная стенокардия указана в 72,2% случаев, инфаркт миокарда – у 23,8% больных. Другие диагнозы были выставлены у 4,0% больных.

Значения массы тела больного, записанные с его слов и определенные объективно, тесно коррелировали (коэффициент линейной корреляции Пирсона 0,98; $p < 0,001$).

Согласно информации в регистрационных картах, в большинстве случаев подходы к ведению больных в стационаре определялись рекомендациями Всероссийского общества кардиологов [6] или локальными формулярами. Об отсутствии заранее разработанных протоколов ведения больных сообщалось у 2,5% включенных в регистр.

Медиана длительности госпитализации составила 15,0 сут. (межквартильный размах 12,0; 19,0 сут.).

Сведения о лечении представлены в таблице 2 и на рисунке 1.

Ацетилсалициловая кислота. Частота использования ацетилсалициловой кислоты на догоспитальном этапе составляла 66,6%, в стационаре превышала 90,0%. Медиана дозы при догоспитальном использовании составила

250 мг (межквартильный размах 100; 365 мг). Среди получивших ацетилсалициловую кислоту доза менее 75 мг отмечена у 0,6% больных, 75–100 мг – у 29,2%, 75–150 мг – у 42,7%, 160–1000 мг – у 56,7%. Медиана дозы в первые сутки стационарного лечения составила 125 мг (межквартильный размах 100; 125 мг); доза менее 75 мг отмечена у 0,3% больных, 75–100 мг – у 14,8%, 75–150 мг – у 77,6%, 160–600 мг – у 22,1%. Сведений о числе больных, регулярно принимавших ацетилсалициловую

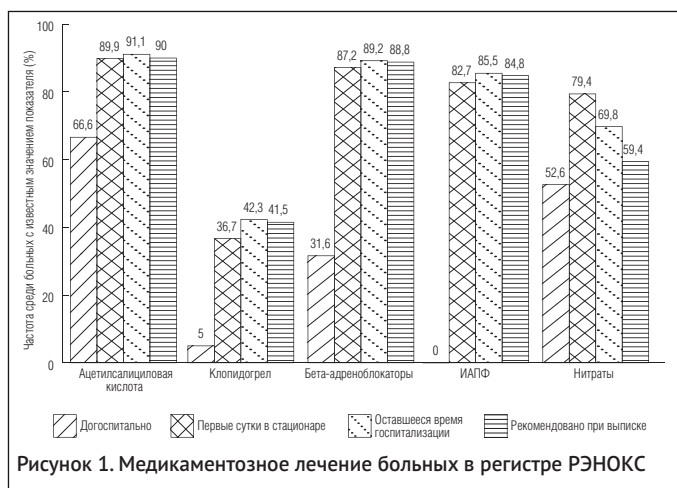
кислоту до госпитализации, нет. В оставшееся время стационарного лечения медиана дозы ацетилсалициловой кислоты составила 100 мг (межквартильный размах 100; 125 мг); доза менее 75 мг отмечена у 0,5% больных, 75–100 мг – у 54,2%, 75–150 мг – у 96,3%, 160–500 мг – у 3,1%. При выписке медиана дозы составила 100 мг (межквартильный размах 100; 125 мг); доза менее 75 мг рекомендована 0,7% больных, 75–100 мг – 61,9%, 75–150–97,3%, 160–325 мг – 1,9%.

Таблица 2.

Лечение больных, вошедших в регистр острых коронарных синдромов РЭНОКС

Показатель	Догоспитально	Первые сутки в стационаре	Оставшееся время госпитализации	Рекомендовано при выписке
Медикаментозное лечение				
Ацетилсалициловая кислота	1 933 (66,6%)	2 610 (89,9%)	2 645 (91,1%)	2 612 (90,0%)
Клопидогрел	146 (5,0%)	1 065 (36,7%)	1 229 (42,3%)	1 205 (41,5%)
Нефракционированный гепарин	760 (26,2%)	35 (1,2)	89 (3,1)**	0
Эноксапарин	128 (4,4%)	2 903 (100%)*		0
Другой низкомолекулярный гепарин или фондапаринукс	16 (0,6)	0	26 (0,9)**	0
Блокаторы ГП IIb/IIIa	Нет данных	21 (0,8%)	18 (0,7%)	0
Фибринолитики	Нет данных	70 (2,5%)	34 (1,2%)	0
Бета-адреноблокаторы	918 (31,6%)	2507 (87,2%)	2 507 (89,2%)	2 502 (88,8%)
– внутривенно	87 (3,0%)	Нет данных	Нет данных	0
Ингибиторы АПФ	Нет данных	2 366 (82,7)	2 395 (85,5%)	2 382 (84,8%)
Нитраты	1 526 (52,6%)	2 283 (79,7%)	1 953 (69,8%)	1 527 (54,9%)
Мочегонные	Нет данных	1 055 (37,3%)	1 107 (40,0%)	1 008 (36,2%)
Пероральные антикоагулянты	Нет данных	39 (1,4%)	71 (2,6%)	96 (3,5%)
НПВС	Нет данных	238 (8,5%)	227 (8,2%)	196 (7,1%)
Глюкокортикоиды	Нет данных	48 (1,7%)	32 (1,2%)	15 (0,5%)
Инвазивное обследование и лечение				
Коронарная ангиография		580 (20,0%)		
Чрескожное коронарное вмешательство		308 (10,6%)		
– ангиопластика		202 (7,0%)		
– голометаллический стент		143 (4,9%)		
– стент, выделяющий лекарства		130 (4,5%)		
Операция коронарного шунтирования		27 (0,9%)		

Примечание: учитывалось по крайней мере однократное использование ЛС; ГП – гликопротеины, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства; * обязательное условие для включения в регистр, ** после окончания введения эноксапарина, начатого при госпитализации.



Клопидогрел. Частота использования клопидогрела на догоспитальном этапе составляла 5,0%, в стационаре – немногим выше 40,0%. Медиана дозы при догоспитальном использовании составила 75 мг (межквартильный размах 75; 300 мг). Среди получивших клопидогрел доза 75 мг отмечена у 69,2% больных, 150 мг – у 1 человека, 300 мг – у 29,5% больных, 600 мг – у 1 человека. Медиана дозы в первые сутки стационарного лечения составила 75 мг (межквартильный размах 75; 300 мг); доза 75 мг отмечена у 52,9% больных, 150 мг – у 1,7%, 300 мг – 41,6%, более 300 мг – у 3,5%. В оставшееся время стационарного лечения медиана дозы клопидогрела составила 75 мг; доза 75 мг отмечена у 98,6% больных, 150 мг – у 10 человек (1,0%), 300 мг – у 4 человек (0,4%). При выписке медиана дозы составила 75 мг; доза 75 мг рекомендована 99,2% больных, 150 мг – 8 пациентам (0,8%).

Парентеральное введение антикоагулянтов. Догоспитально нефракционированный гепарин или эноксапарин использовались у 888 (30,5%) больных.

Нефракционированный гепарин вводился у 760 (26,2%) больных. Внутривенное болюсное введение отмечено у 618 (21,3%) больных. Медиана дозы при этом составила 5000 ЕД; 4000 ЕД получили 38 больных, 5000 ЕД – 504,

10000 ЕД – 47. Внутривенная инфузия отмечена у 87 пациентов (3,0%); рассчитать скорость инфузии по имеющимся данным не представляется возможным. О подкожном введении нефракционированного гепарина сообщалось в 55 случаях (1,9%). Доза препарата при этом колебалась от 2000 ЕД до 20000 ЕД; 5000 ЕД получили 30 пациентов. Имеющиеся данные не позволяют охарактеризовать другие особенности догоспитального использования нефракционированного гепарина. В частности, неизвестно, продолжалась ли внутривенная инфузия

препарата после первоначального болюсного введения, вводился ли болюс перед началом внутривенной инфузии и как соотносилось внутривенное и подкожное введение препарата.

Эноксапарин вводился догоспитально у 128 (4,3%) больных. У 22 из них отмечено внутривенное введение препарата. Доза эноксапарина колебалась от 40 до 80 мг (медиана 60 мг). При учете массы тела, сообщенной больными, она составляла от 0,42 до 1,11 мг/кг (медиана 0,73 мг/кг; межквартильный размах 0,59; 1,04). Дозу эноксапарина 1 мг/кг получил 1 больной, <1 мг/кг – 13, ≤0,75 мг/кг – 10, >1 мг/кг – 5, превышения дозы ≥1,25 мг/кг не отмечено. О подкожном введении догоспитально сообщалось у 106 больных. Доза колебалась от 20 до 160 мг (медиана 80 мг). При учете массы тела, сообщенной больными, она составляла от 0,28 до 2,13 мг/кг (медиана 0,93 мг/кг; межквартильный размах 0,72; 1,08). Дозу эноксапарина 1 мг/кг получили 4 больных, <1 мг/кг – 57, ≤0,75 мг/кг – 25, >1 мг/кг – 29, ≥1,25 мг/кг – 10. В целом дозы препарата при его догоспитальном введении в большинстве случаев оказались кратными официально поставляемому количеству ЛС в ампулах и составляли 20 мг (1 больной), 30 мг (1 больной), 40 (19 больных), 60 (22 больных), 80 (76 больных) и 160 мг (2 больных).

Имеются также сведения о парентеральном введении других антикоагулянтов (надропарина или фондапаринукса) у 16 больных до начала использования эноксапарина в стационаре.

Согласно условиям включения в регистр после поступления в стационар в качестве антикоагулянта для первоначального лечения заболевания использовался эноксапарин. Имеющаяся база данных не позволяет детально проанализировать особенности применения эноксапарина (дозы, применяемые для внутривенного и последующего подкожного введения в первые сутки заболевания, а также особенности введения начиная со вторых суток госпитализации). Внутривенное введение препарата отмечено у 133 (4,7%) больных, подкожное введение эноксапарина 1 раз в сутки (очевидно, в день начала лечения в стационаре) – в 99 случаях. Сведения о дозах эноксапарина при подкожном введении 2 раза в сутки имеются у 2483 больных. У них разовая доза колебалась от 30 до 100 мг (медиана 80; межквартильный размах 60; 80 мг) и составляла 30 мг (1 больной), 40 мг (268 больных), 50 мг (2 больных), 60 мг (437 больных), 65 мг (2 больных), 70 мг (24 больных), 72 мг (1 больной), 75 мг (4 больных), 76 мг (1 больной), 80 мг (1720 больных), 85 мг (1 больной), 90 мг (4 больных), 95 мг (1 больной) и 100 мг (17 больных). Рассчитать дозу эноксапарина с учетом массы тела, сообщенной больным, оказалось возможным у 2005 человек. При этом доза эноксапарина составляла от 0,31 до 1,60 мг/кг (медиана 0,94 мг/кг; межквартильный размах 0,82; 1,03). Дозу 1 мг/кг получили 244 больных, <1 мг/кг – 1215, ≤0,75 мг/кг – 351, >1 мг/кг – 546, ≥1,25 мг/кг – 67.

Медиана продолжительности введения эноксапарина, начатого при поступлении в стационар, составила 5,0 сут. (межквартильный размах 5,0; 7,0 сут.). В регистрационных картах отмечено, что во время лечения эноксапарином нефракционированный гепарин вводился 35 больным.

После прекращения введения эноксапарина за оставшееся время пребывания в стационаре эноксапарин вводился повторно у 109 больных, нефракционированный гепарин применяли в 89 случаях (из-за возобновления ишемии миокарда у 81, при выполнении чрескожного коронарного вмешательства у 46), другие низкомолекулярные гепарины или фондапаринукс использовали у 26 больных.

Блокаторы гликопротеина IIb/IIIa тромбоцитов. Во время госпитализации использовались у 39 (1,5%) больных.

Бета-адреноблокаторы. Бета-адреноблокаторы догоспитально получили 31,6% больных, в стационаре частота их использования приближалась к 90,0%. Сведения о внутривенном введении бета-адреноблокаторов есть только на догоспитальном этапе (87 больных, или 3,0%).

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Сведений о догоспитальном использовании ИАПФ не учитывались. В стационаре частота их назначения превышала 80,0%. Сведения об использовании блокаторов рецептора к ангиотензину II не учитывались.

Статины. Данные об использовании гиполлипидемических средств не регистрировались.

Нитраты. Догоспитально нитраты применялись у каждого второго больного. В первые сутки лечения в стационаре частота их использования достигла 79,7%, а к выписке уменьшилась до 54,9%.

Другие ЛС. Частота использования мочегонных в стационаре оказалась достаточно высокой (более трети больных). Представляется, что эти данные соответствуют сведениям о распространенности хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии при включении в регистр (табл. 1). Пероральные антикоагулянты и глюкокортикоиды использовались крайне редко, частота назначения НПВС доходила до 8,0%.

Инвазивное обследование и лечение в стационаре. За период наблюдения коронарная ангиография была выполнена у 580 (20,0%)

больных, чрескожное коронарное вмешательство у 308 (10,6%), операция коронарного шунтирования у 27 (0,9%).

Медиана времени выполнения чрескожных коронарных вмешательств составила 1 сут. после госпитализации (межквартильный размах от 1 до 8 сут.). В первые сутки после госпитализации чрескожные коронарные вмешательства были выполнены у 112 (3,8%) больных, в первые 3 сут. – у 179 (6,2%).

Осложнения и исходы заболевания в стационаре представлены в *таблице 3*, на *рисунке 2* и *3*. Ишемия миокарда возобновилась в стационаре у 624 (21,6%) больных. При этом, как правило, отмечались приступы при минимальной физической нагрузке или в покое, включая затяжные. Медиана времени возобновления ишемии миокарда составила 2 сут. после госпитализации (межквартильный размах от 2 до 4), и большинство эпизодов отмечалось на вторые сутки после начала лечения (*рис. 2*).

Острые проявления сердечной недостаточности (кардиогенный шок, выраженный застой или отек легких) отмечены у 134 (4,6%) больных, чаще в первые сутки после госпитализации (77 случаев из 134). Клинически значимые нарушения ритма и/или проводимости выявлялись у 180 (6,2%) больных, чаще в первые сутки после госпитализации (97 случаев из 180).

Клинически значимые кровотечения были отмечены у 6 (0,2%) пациентов, переливание крови потребовалось в 1 случае. В 4 случаях кровотечение послужило причиной отмены антикоагулянтов. О возникновении инсульта не сообщалось, транзиторная ишемическая атака отмечена у 6 больных.

За время госпитализации умерли 7 (0,2%) больных (у 5 причина была сердечно-сосудистой, в 2 случаях причина смерти не указана). Инфаркт миокарда зарегистрирован у 222 (7,6%). В большинстве случаев его наличие было подтверждено повышением уровня маркеров некроза миокарда в крови. Медиана времени возобновления ишемии миокарда составила

Таблица 3.

Течение заболевания и исходы в стационаре

Показатели	Число больных	%
Всего в регистре	2 903	100
Осложнения		
Возобновление ишемии миокарда	1 092	37,6
затяжные приступы (>10 мин)	610	21,0
приступы в покое при минимальной нагрузке	730	25,1
приступы с изменениями на ЭКГ	296	10,2
Острая сердечная недостаточность	134	4,6
кардиогенный шок	16	0,6
застой/отек легких	116	4,0
Клинически значимые нарушения ритма и/или проводимости	180	6,2
Инсульт	0	
– ишемический	0	
– геморрагический	0	
Транзиторная ишемическая атака	6	0,2
Клинически значимые кровотечения	6	0,2
переливание крови	1	
потребовалась операция	0	
причина отмены антикоагулянтов	4	0,1
Исходы		
Смерть	7	0,2
сердечно-сосудистая причина	5	
причина не указана	1	
Инфаркт миокарда, развившийся в стационаре	222	7,6
начиная со 2-х суток госпитализации	120	4,1
симптомы	202	7,0
только симптомы	15	0,6
патологический Q	59	2,0
начиная со 2-х суток госпитализации	37	1,3
повышение маркеров некроза	208	7,5
Диагноз при выписке		
Нестабильная стенокардия	1 727	66,6
Инфаркт миокарда без зубца Q	717	27,7
Инфаркт миокарда с зубцом Q	149	5,7
Перевод в другой стационар		
Для санаторно-курортного лечения	479	16,9

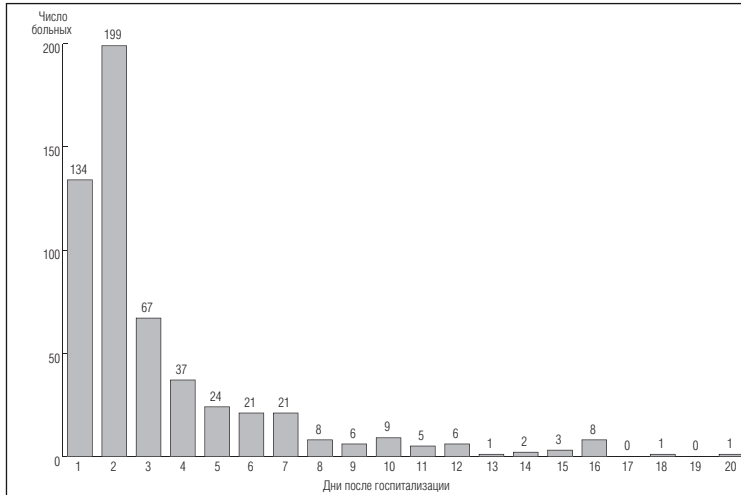


Рисунок 2. Возобновление ишемии миокарда в регистре РЭНОКС.

Примечание. Приведены сведения о больных с известными значениями показателей.

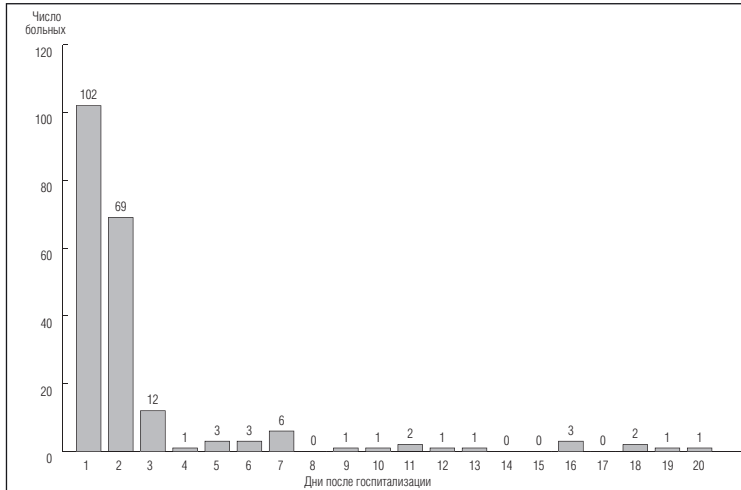


Рисунок 3. Число больных с инфарктом миокарда, развившимся после госпитализации, в регистре РЭНОКС

2,0 сут. и большинство эпизодов отмечалось в первую неделю, и в особенности в первые сутки после госпитализации (рис. 3). При учете случаев инфаркта миокарда, зарегистрированных начиная со вторых суток госпитализации, их частота составила 4,1% (120 больных).

Диагнозы при выписке не указаны у 310 (10,7%) больных. Среди больных с известными

данными нестабильная стенокардия отмечена в 66,6% случаев, инфаркт миокарда без зубцов Q на ЭКГ – у 27,7%, инфаркт миокарда с зубцом Q на ЭКГ – у 5,7% больных.

Особенности лечения и течения болезни в стационаре у больных с различным риском неблагоприятного исхода заболевания. Анализ особенностей лечения и течения заболевания в стационаре у больных с различными значениями индекса риска TIMI представлен в таблице 4. По сравнению с больными, имеющими сравнительно невысокий риск неблагоприятных исходов (0–2 фактора риска по критериям TIMI), наличие многочисленных свидетельств неблагоприятного течения заболевания (3–4 и особенно 5–7 факторов риска по критериям TIMI) было сопряжено с более частым использованием ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и нитратов начиная с догоспитального этапа и в течение всего периода лечения в стационаре. Больным с суммой баллов 3–4, и особенно 5–7, на догоспитальном этапе чаще вводили

препараты гепарина. На стационарном этапе им чаще выполняли коронарную ангиографию, однако это не сопровождалось существенным увеличением частоты выполнения процедур реваскуляризации миокарда.

У больных с суммой баллов 3–4, и особенно 5–7, в период стационарного лечения существенно чаще возобновлялась ишемия

Таблица 4.

Лечение и исходы заболевания при различной сумме баллов по индексу TIMI

Показатель	TIMI 0-2	TIMI 3-4	TIMI 5-7	p
Число больных	824	1 468	611	
Догоспитальное медикаментозное лечение				
Ацетилсалициловая кислота	406 (49,3%)	1 025 (69,8%)	502 (82,2%)	<0,001
Клопидогрел	21 (2,5%)	64 (4,4%)	61 (10,0%)	<0,001
Нефракционированный гепарин	183 (22,2%)	389 (26,5%)	188 (30,8%)	0,001
Эноксапарин	30 (3,6%)	68 (4,6%)	30 (4,9%)	0,43
Бета-адреноблокаторы	158 (19,2%)	512 (34,9%)	248 (40,6%)	<0,001
Нитраты	340 (41,3%)	787 (53,6%)	399 (63,5%)	<0,001
Медикаментозное лечение в первые сутки после госпитализации				
Ацетилсалициловая кислота	740 (89,8%)	1 304 (88,8%)	556 (92,6%)	0,03
Клопидогрел	249 (30,2%)	538 (36,6%)	278 (45,5%)	<0,001
Эноксапарин	824 (100,0%)*	1468 (100,0%)*	611 (100,0%)*	1,0
Блокаторы ГП IIb/IIIa	8 (1,0%)	12 (0,9%)	1 (0,2%)	0,17
Бета-адреноблокаторы	685 (84,6%)	1 284 (88,1%)	538 (88,5%)	0,03
Ингибиторы АПФ	606 (75,3%)	1 218 (83,9%)	542 (89,9%)	<0,001
Нитраты	585 (72,5%)	1 155 (79,8%)	543 (89,3%)	<0,001
Медикаментозное лечение в оставшееся время в стационаре				
Ацетилсалициловая кислота	750 (91,0%)	1 322 (90,1%)	573 (93,8%)	0,02
Клопидогрел	302 (36,7%)	608 (41,4%)	319 (52,2%)	<0,001
Эноксапарин	824 (100,0%)*	1 468 (100,0%)*	611 (100,0%)*	1,0
Блокаторы ГП IIb/IIIa	5 (0,7%)	11 (0,8%)	2 (0,4%)	0,54
Бета-адреноблокаторы	674 (86,2%)	1 294 (90,1%)	539 (91,0%)	0,005
Ингибиторы АПФ	603 (77,5%)	1 251 (87,4%)	541 (91,4%)	<0,001
Нитраты	476 (61,3%)	996 (69,7%)	481 (81,1%)	<0,001
Медикаментозное лечение, рекомендованное при выписке				
Ацетилсалициловая кислота	727 (88,2%)	1 324 (90,2%)	561 (91,8%)	0,08
Клопидогрел	279 (33,9%)	606 (41,3%)	320 (52,4%)	<0,001
Бета-адреноблокаторы	688 (86,8%)	1 282 (89,3%)	532 (90,5%)	0,07
Ингибиторы АПФ	602 (76,4%)	1 237 (86,5%)	543 (92,0%)	<0,001
Нитраты	326 (41,8%)	800 (56,4%)	401 (68,5%)	<0,001
Инвазивное обследование и лечение в стационаре				
Коронарная ангиография	138 (16,7%)	315 (21,5%)	127 (20,8%)	0,02
Чрескожное коронарное вмешательство	74 (9,0%)	159 (10,8%)	75 (12,3%)	0,12
Операция коронарного шунтирования	7 (0,8%)	11 (0,7%)	9 (1,5%)	0,28
Исходы в стационаре				
Смерть	2 (0,2%)	3 (0,2%)	2 (0,3%)	0,87
Возобновление ишемии миокарда	226 (27,4%)	571 (38,9%)	295 (48,3%)	<0,001
Инфаркт миокарда после госпитализации	47 (5,8%)	92 (6,3%)	83 (13,7%)	<0,001
Острая сердечная недостаточность	15 (1,8%)	54 (3,7%)	65 (10,7%)	<0,001
Клинически значимые нарушения ритма и/или проводимости	32 (3,9%)	83 (5,7%)	65 (10,7%)	<0,001
Клинически значимые кровотечения	3 (0,4%)	3 (0,2%)	0	0,32

Примечание. Обязательные условия для включения в регистр.

миокарда, развивался инфаркт миокарда, острая сердечность и клинически значимые аритмии. Так, у больных наиболее высокого риска (с суммой баллов 5–7 по критериям TIMI) ишемия миокарда возобновилась в 48,3% случаев, инфаркт миокарда после госпитализации отмечен у 13,7%, острая сердечная недостаточность – у 10,7%. При этом частота использования клопидогрела в стационаре составляла 52,2%, коронарной ангиографии подверглись 20,8% больных, чрескожные коронарные вмешательства выполнены у 12,3%, а операция коронарного шунтирования у 1,5%. В первые сутки после госпитализации чрескожные коронарные вмешательства были выполнены у 32 (5,2%) больных, в первые 3 сут. – у 44 (7,2%).

Обсуждение

Данный регистр характеризуется достаточно обширным охватом лечебных учреждений (140 стационаров) и достаточно большим числом охарактеризованных больных (2903 человека). Сравнение основных результатов регистра РЭНОКС, других многоцентровых российских регистров ОКС и Европейского регистра ОКС, представивших данные о больных с ОКСbnpST, особенностях их лечения и исходах в стационаре, представлено в *таблице 5* [1–5, 9, 10].

По сравнению с другими регистрами больные, включенные в регистр РЭНОКС, оказались на несколько лет моложе (хотя во всех случаях средний возраст составлял не менее 60 и не более 70 лет). Доля больных мужского пола в разных выборках больных существенно варьируется и в РЭНОКС занимает промежуточную позицию. Так же как и в других российских регистрах, больные в регистре РЭНОКС, по сравнению с европейскими данными, характеризовались большей распространенностью артериальной гипертензии и меньшей частотой сахарного диабета и процедур реваскуляризации миокарда в анамнезе. Характерно, что в российских регистрах, выполненных после 2003 г., в 2 раза чаще регистрируется нали-

чие хронической сердечной недостаточности в анамнезе, что существенно превосходит ее распространенность по данным Европейского регистра. Возможно, это во многом обусловлено повышенной настороженностью врачей, склонных к гипердиагностике этого состояния, для констатации которого достаточно жалоб больного на одышку при физической нагрузке.

С начала 2000-х гг., по данным российских регистров, отмечается заметное увеличение частоты использования ацетилсалициловой кислоты, которая в регистрах РЕКОРД и РЭНОКС превышает 90% и не уступает европейским данным за 2004 г. При этом согласно результатам регистра РЭНОКС на догоспитальном этапе ацетилсалициловую кислоту начинали использовать в 66,6% случаев. Частота использования нагрузочных доз (не менее 160 мг) составила 56,7% на догоспитальном этапе и 22,1% в стационаре. Поскольку в регистре не учитывалось регулярное лечение до поступления в стационар, оценить, насколько это соответствует реальной потребности в нагрузочной дозе ацетилсалициловой кислоты, не представляется возможным. Вместе с тем вызывает удивление применение у отдельных больных очень высоких начальных доз препарата – 600 и даже 1 000 мг. При хроническом использовании рекомендуемую в настоящее время дозу ацетилсалициловой кислоты 75–100 мг получали около 60% больных, и у большинства врачи предпочитали диапазон доз 75–150 мг. В отдельных случаях (менее 1% случаев) применялась доза менее 75 мг, которая не имеет доказательной базы при коронарной болезни сердца и, соответственно, не рекомендуется [7, 8].

В сравнении с Российским регистром ОКС, выполненным в начале 2000-х гг., частота использования производных тиенопиридина (преимущественно клопидогрела) возросла с 0,8 до более 40% в регистрах РЕКОРД-2 и РЭНОКС. При этом, по данным регистра РЭНОКС, препарат назначали преимущественно в стационаре. Нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг использовали у 29,5% больных догоспи-

Таблица 5.

Сравнение основных результатов регистра РЭНОКС и некоторых других регистров, включавших больных с острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ

	Регистр в России [1]*	Регистр в России [2]*	РЕКОРД-1 [3, 4]	РЕКОРД-2 [4]	Регистр в России [5]	РЭНОКС#	ЕHS ACS I [9]	ЕHS ACS II [10]
Срок набора больных	2000–2001	2003	2007–2008	2009–2011	2009–2011	2008–2010	2000–2001	2004
Число больных	1 394	659	550	935	52 756	2903	5 367	3 063
Число лечебных учреждений	59	31	18	7	157**	146	103	190
Длительность наблюдения, медиана	16 сут.	17 сут.	12 сут.	14 сут.		15 сут.	7 сут.	Не указано
Особенности включенных больных								
Возраст, лет (средний)	64,4	62,7	64,5	64,3	Нет данных	61,7	65,8	66,1
Мужской пол	56,3%	59,7%	74,0%	57,1%	Нет данных	62,5%	64,4%	67,0%
Инфаркт миокарда в анамнезе	39,9%	38,5%	42,4%	37,9%	32,0%	33,9%	35,6%	29,3%
Стенокардия в анамнезе	79,0%	78,4%	70,5%	64,5%	Нет данных	Нет данных	74,8%	Нет данных
Реваскуляризация миокарда в анамнезе	2,0%	1,7%	8,6%	7,3%	4,3% (ЧКВ)	8,7%	22,2%	21,5%
Артериальная гипертензия	81,2%	82,8%	87,5%	85,7%	89,8%	87,0%	63,5%	64,6%
Сахарный диабет	13,8%	18,4%	14,6%	17,1%	17,2% (тип 2)	18,6%	23,5%	26,7%
Курение	31,2%	37,2%	26,0%***	26,1%***	32,5%	Нет данных	53,8%	57,8%
Хроническая сердечная недостаточность	20,8%	23,5%	37,5%	44,5%	53,4%	44,1%	11,9%	Нет данных
Медикаментозное лечение в стационаре								
Ацетилсалициловая кислота	72,7%	67,8%	92,9%	94,2%	Нет данных	91,1%	88,5%	94,5%
Тиклопидин или клопидогрел	0,8%	2,7%	27,6%	47,0%	Нет данных	42,3%	27,6%	67,4%
Парентеральные антикоагулянты	70,9%		84,9%	85,7%	Нет данных	100%*	83,9%	72,9%
нефракционированный гепарин	64,1 (11,8*)%	11,4%*	73,3%	50,3%	Нет данных	0	43,3%	Нет данных
низкомолекулярные гепарины	7,4%	59,9%	10,2%	18,2%	Нет данных	100% энксапарин**	58,1%	Нет данных
Бета-адреноблокаторы	55,6%	63,2%	89,1%	90,1%	Нет данных	89,2%	76,6%	82,8%
Ингибиторы АПФ или блокаторы рецептора к ангиотензину II	65,8%	59,1%	86,3%	82,2%	Нет данных	85,5%	58,8%	69,5%
Гиполипидемические средства	7,1%	16,9%	Нет данных	28,0%	Нет данных	Нет данных	52,6%	73,7%
Нитраты	77,0%	67,5%	73,2%	50,2%	Нет данных	79,7%	68,2%	Нет данных

Инвазивное лечение в стационаре								
Коронарная ангиография	1,8%	5,5%	25,1%	31,9%	Нет данных	20,0%	52,0%	62,9%
ЧКВ	0,6%	1,8%	13,8%	14,8%	7,7%	10,6%	25,4%	37,1%
Операция коронарного шунтирования	0,2%	0,4%	5,8%	5,2%	Нет данных	0,9%	5,4%	7,4%
Исходы в стационаре								
Смерть	3,8%	0,5%	2,7%	3,9%	Нет данных	0,2%	2,4%	2,5%
Новый инфаркт миокарда	16,5%	9,7%	2,4%	2,7%	Нет данных	7,6%	1,4%	8,0%
Возобновление ишемии миокарда	25,1%	18,8%	Нет данных	Нет данных	Нет данных	37,6%	13,5%	

Примечание. Опубликованных результатов проводимых позднее в Европе регистров EHS ACS III и EHS ACS Snapshot для больных с ОКСбпСТ найти не удалось.

* Внутривенно под контролем АЧТВ; ** критерий включения в Регистр; *** продолжали курить; * отбор лечебных учреждений и организация проведения регистра осуществлялись сотрудниками фармацевтической фирмы Sanofi-Aventis; ** в основном региональные сосудистые центры и первичные сосудистые отделения из 40 субъектов РФ.

тально и у 41,6% в первые сутки в стационаре. Нагрузочная доза выше 300 мг использовалась в единичных случаях. Таким образом, очевидно, что часть больных с ОКСбпСТ не получила нагрузочной дозы клопидогрела, которая в данной ситуации является необходимой. У части больных во время лечения в стационаре использовалась доза клопидогрела 150 мг, что считается возможным после коронарного стентирования. Однако в отдельных случаях подобная доза была рекомендована и при выписке, что выходит за границы рекомендуемого срока использования такого подхода (не более 1 недели после коронарного стентирования) [7, 8]. Догоспитальное начало парентерального введения антикоагулянтов (в основном нефракционированного гепарина или эноксапарина) отмечено у трети больных. К сожалению, особенности регистрационной карты не позволили детально проанализировать подходы к догоспитальному применению нефракционированного гепарина. Однако представляется, что у части больных его дозы были явно завышенной (внутривенный болюс 10 000 ЕД). Кроме того, в 55 случаях препарат вводили подкожно, преимущественно в низкой дозе, применяемой для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений, что является ошибкой. Кроме того, поскольку участие в регистре РЭНОКС подразумевало переход на исполь-

зование эноксапарина после госпитализации, очевидно, что у 776 (26,7%) больных произошла смена антикоагулянта в самом начале лечения ОКСбпСТ, способная неблагоприятно сказаться на эффективности и безопасности анти тромботической терапии и запрещенная современными рекомендациями [7, 8].

В большинстве случаев эноксапарин начинали вводить в стационаре. Многие особенности его применения (в частности, соотношение первого внутривенного и подкожного введения и соответствующие дозы препарата) не известны. В целом представляется, что при выборе доз (в особенности на догоспитальном этапе) врачи часто ориентировались на применение фиксированных доз препарата, находившегося в их распоряжении (шприцы, содержащие 40, 60 или 80 мг эноксапарина) и не стремились обеспечить строгое соответствие вводимой дозы массе тела больного. В результате у значительной части больных дозы эноксапарина оказались существенно ниже или выше желаемой, что может иметь неблагоприятные клинические последствия [11].

Из других способов медикаментозного лечения ОКСбпСТ с начала 2000-х гг. отмечается существенный рост частоты применения бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ, которая, по данным регистров РЕКОРД и РЭНОКС,

превосходит частоту применения этих ЛС в Европе на 2004 г. С другой стороны, снижается доля больных, получающих нитраты, которая теперь не отличается от европейских данных.

Частота выполнения коронарной ангиографии возросла с 1,8%, по данным Регистра ОКС, выполненного в 2000–2001 гг., до 20% в регистре РЭНОКС, однако она еще существенно меньше, чем в Европейском регистре 2004 г. Доля больных, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам, также остается очень низкой (около 10%, что примерно в 3 раза реже, чем в Европе за 2004 г.). Эта отличительная черта становится особенно очевидной при учете частоты осложненного течения заболевания в стационаре – в регистре РЭНОКС новый инфаркт миокарда отмечен у 7,6% больных, выраженная ишемия миокарда возобновилась у 37,6%. Таким образом, до 40% больных в регистре РЭНОКС имели как минимум «симптоматические» показания, по крайней мере к коронарной ангиографии. При этом большинство случаев возникновения инфаркта и ишемии миокарда отмечено в первые 3 сут. лечения в стационаре (рис. 2 и 3). Кроме того, депрессии сегмента ST при госпитализации отмечались у 55,8% больных, что по современным представлениям также является показанием к достаточно срочному инвазивному лечению [7, 8]. На практике чрескожное коронарное вмешательство в первые 3 сут. пребывания в стационаре было выполнено в 6,2% случаев.

Одновременно с этим частота инвазивного лечения ОКС в российских регистрах сильно зависит от отбора лечебных учреждений. Так, по данным регистра РЕКОРД-2, в стационарах с возможностями инвазивного лечения частота коронарной ангиографии и чрескожных коронарных вмешательств при ОКСбпST была существенно выше и доходила до 80,8 и 37,3% соответственно [3]. Однако очевидно, что существенно больший охват лечебных учреждений способен дать более адекватное представление о реальной доступности необходимых методов лечения широким контингентам больных.

Традиционно смертность в российских регистрах ОКСбпST (включая РЭНОКС) ниже, чем в регистрах ОКСбпST, выполненных в странах Европы. Причины этого феномена остаются невыясненными. С другой стороны, в российских регистрах ОКСбпST (включая РЭНОКС) отмечается более высокая частота возникновения новых инфарктов и возобновления ишемии миокарда в стационаре. При этом, поскольку в регистре РЭНОКС наличие некроза миокарда в большинстве случаев было подтверждено повышением уровня маркеров некроза миокарда в крови, вряд ли можно объяснить эту находку гипердиагностикой. Более вероятной причиной является отнесение к случаям инфарктов миокарда, развившихся в стационаре, больных с некрозом миокарда, послужившим причиной госпитализации, который был диагностирован не сразу, а на протяжении первых суток госпитализации.

В регистре РЭНОКС частота возобновления ишемии миокарда оказалась очень высокой, несмотря на достаточно строгие критерии диагностики (затяжные приступы, приступы в покое или при минимальной физической нагрузке, приступы с изменениями на ЭКГ). Одной из причин, помимо редкого выполнения реваскуляризации миокарда, могло стать применение сравнительно невысоких доз антиангинальных препаратов в ранние сроки госпитализации (в частности, вследствие очень медленного титрования доз из-за опасения побочных эффектов), однако данные регистра не позволяют проверить эту гипотезу.

Согласно результатам регистра РЭНОКС применение индекса стратификации риска TIMI позволяет выделить больных с высокой вероятностью неблагоприятного исхода. Так, при сумме баллов 5–7 по сравнению с больными с суммой баллов 0–2 в стационаре фактически в 2 раза чаще возобновлялась ишемия миокарда, развивался инфаркт миокарда и более чем в 5 раз чаще возникали острые проявления сердечной недостаточности. Характерно, что, начиная с догоспитального этапа, больные высокого

ОПЫТ И ДОВЕРИЕ ВСЕГО МИРА В ОДНОМ АНТИКОАГУЛЯНТЕ

Клексан® – многофункциональный анти тромботик биологического происхождения

- С обширной доказательной базой¹
- С большим спектром показаний для широкого круга пациентов²
- Выбран врачами всего мира для лечения более чем 350 миллионов пациентов³

КЛЕКСАН
эноксапарин натрия

Доказанная и предсказуемая защита

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КЛЕКСАН®

Торговое название и лекарственная форма: Клексан® (эноксапарин натрия) выпускается в виде заполненных шприцев и шприца с системой защиты иглы, содержащих 20, 40, 60, 80, 100 мг эноксапарина натрия. **Фармакотерапевтическая группа:** антикоагулянтное средство прямого действия. **Показания к применению:** профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах, особенно при ортопедических и общехирургических операциях; профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных, находящихся на постельном режиме вследствие острых терапевтических заболеваний, включая острую сердечную недостаточность и декомпенсацию хронической сердечной недостаточности (III или IV класс по классификации NYHA), острую дыхательную недостаточность, а также при тяжелых острых инфекциях и острых ревматических заболеваниях в сочетании с одним из факторов риска венозного тромбообразования; лечение тромбоза глубоких вен с тромбозом легочной артерии или без нее; профилактика тромбообразования в системе экстракorpорального кровообращения во время гемодиализа (обычно при длительности сеанса не более 4 часов); лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q в сочетании с ацетилсалициловой кислотой; лечение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST у пациентов, подлежащих медикаментозному лечению или последующему чрескожному коронарному вмешательству. **Способ применения и дозы:** Клексан® вводится глубоко подкожно или внутримышечно. Препарат нельзя вводить внутривенно. **Профилактика венозных тромбозов и эмболий при хирургических вмешательствах:** при умеренном риске развития тромбозов и эмболий – 20 мг 1 раз в сутки за 2 часа до хирургического вмешательства, при высоком риске – 40 мг 1 раз в сутки за 12 часов до хирургического вмешательства, или 30 мг 2 раза в сутки через 12–24 часа после операции. Длительность лечения – в среднем 7–10 дней. **Профилактика венозных тромбозов и эмболий у больных с острыми терапевтическими заболеваниями, находящихся на постельном режиме:** 40 мг 1 раз в сутки в течение 6–14 дней. **Лечение тромбоза глубоких вен с тромбозом легочной артерии или без нее:** 1,5 мг/кг массы тела 1 раз в сутки или 1 мг/кг массы тела 2 раза в сутки. Длительность лечения – в среднем 10 дней. **Профилактика тромбообразования в системе экстракorpорального кровообращения во время гемодиализа:** 1 мг/кг массы тела в артериальный участок шунта в начале сеанса гемодиализа. При высоком риске кровотечения дозу следует снизить до 0,5 мг/кг массы тела при двойном сосудистом доступе или 0,75 мг – при одностороннем. **Лечение нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда без зубца Q:** 1 мг/кг массы тела каждые 12 часов в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в течение 2–8 дней (до стабилизации климатического состояния больного). **Лечение инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST:** лечение начинают с внутримышечного введения Клексана® в дозе 30 мг, а затем (в пределах 15 минут) проводят подкожное введение в дозе 1 мг/кг (первые 2 инъекции – максимально по 100 мг Клексана®). Все последующие подкожные дозы вводятся каждые 12 часов из расчета 1 мг/кг массы тела. При комбинации с любыми тромболитиками Клексан® должен вводиться в интервале от 15 мин. до начала тромболитической терапии до 30 мин. после нее. Сразу после выявления острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST должен одновременно начинаться прием ацетилсалициловой кислоты в течение не менее 30 дней (если нет противопоказаний). Рекомендуемая продолжительность лечения – 8 дней или до выписки пациента из стационара, если период госпитализации менее 8 дней (подробно см. полную инструкцию по препарату). У лиц 75 лет и старше с ОНС с подъемом сегмента ST не применяется первоначальное болюсное введение, Клексан® вводится подкожно в дозе 0,75 мг/кг каждые 12 часов (первые 2 инъекции – максимально по 75 мг Клексана®). Все последующие дозы – каждые 12 часов из расчета 0,75 мг/кг массы тела. Пациенты пожилого возраста: за исключением лечения инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST, снижения дозы Клексана® не требуется, если отсутствует нарушение функции почек. Пациенты с почечной недостаточностью: при легком и умеренном нарушении функции почек коррекция дозы не требуется. При тяжелом нарушении функции почек рекомендуется коррекция дозы (см. полную инструкцию по препарату). Пациенты с почечной недостаточностью: соблюдать осторожность (см. полную инструкцию по препарату). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к эноксапарину натрия, гепарину или его производным, включая другие низкомолекулярные гепарины; состояния и заболевания, при которых имеется высокий риск развития кровотечения: угрожающий аборт, аневризм сосудов головного мозга или расслаивающая аневризма аорты (за исключением хирургического вмешательства), геморрагический инсульт, неконтролируемое кровотечение, тяжелая эноксапарин- или гепарин-индуцированная тромбоцитопения; беременные с искусственными клапанами сердца; возраст до 18 лет. **С осторожностью использовать при:** нарушениях гемостаза; тяжелых васкулитах; эрозивно-язвенных поражениях желудочно-кишечного тракта; недавно перенесенном ишемическом инсульте; неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией; диабетической или геморрагической ретинопатией; тяжелом сахарном диабете; недавно перенесенной или предполагаемой неврологической или офтальмологической операции; проведении спинальной или эпидуральной анестезии, спиналоэзоновой функции (недавно перенесенной); недавних ранах; эрозивите бактериальном (остром или подостром); перикардите или перикардальном выпоте; почечной или печеночной недостаточности; внутримышечной контрастировании; тяжелой травме (особенно центральной нервной системы), открытой ране на больших поверхностях; одновременном приеме препаратов, влияющих на систему гемостаза. **Особые указания:** рекомендуется регулярный контроль количества тромбоцитов до и во время лечения Клексаном®, а также проведение наблюдений, особенно за пациентами старше 80 лет и при назначении препарата в лечебных целях. У женщин с массой тела менее 45 кг и у мужчин с массой тела менее 57 кг возможен повышенный риск развития кровотечения. С особой осторожностью Клексан® следует назначать больным, в анамнезе которых имеются сведения о тромбоцитопении, вызванной гепарином. При наличии подтвержденного значительного снижения количества тромбоцитов (на 30–50% по сравнению с исходным показателем) необходимо немедленно отменить Клексан® и перевести больного на другую терапию (см. полную инструкцию по препарату). Для снижения риска кровотечения из спинального канала при эпидуральной или спинальной анестезии необходимо учитывать фармакокинетический профиль препарата (см. полную инструкцию по препарату). **Чрескожная коронарная ангиопластика:** см. полную инструкцию по препарату. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Клексан® нельзя смешивать с другими препаратами. В сочетании с салицилатами системного действия, ацетилсалициловой кислотой, нестероидными противовоспалительными средствами, диуретиками, системными глюкокортикостероидами, тинидазолом и нитроглицеролом, тромболитиками или антикоагулянтами, другими антитромботическими препаратами возможно возрастание риска развития кровотечения. **Беременность и лактация:** Клексан® не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Следует прекратить грудное вскармливание во время лечения матери Клексаном®. **Побочные эффекты:** кровотечения, гематомы (в том числе забрюшинные, внутримышечные и нейроанкисальные) и покраснение кожных покровов, гематома и боль в месте инъекции. Возможны аллергические реакции, крапивница, зуд, незначительная, проходящая, бессимптомная тромбоцитопения, а также обратимое и бессимптомное увеличение активности печеночных трансаминаз (подробно см. полную инструкцию по препарату). **Передозировка:** антикоагулянтные эффекты можно нейтрализовать путем медленной внутривенной инфузии протамина сульфата. 1 мг протамина сульфата нейтрализует антикоагулянтный эффект 1 мг Клексана® (см. полную инструкцию по препарату). Анти-Ха активность Клексана® полностью нейтрализовать нельзя (максимально на 80%). **Регистрационный номер:** П № 014462/01. **Перед применением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.**

1. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>. Last accessed 4/03/2012. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Клексан®. Регистрационный номер: П № 014462/01.
3. http://en.sanofi.com/products/other_products/other_products.aspx accessed 20.12.2011. IMS 2010.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.
Тел.: (495) 721 14 00, факс: (495) 721 14 11, www.sanofi-aventis.ru

SANOFI

риска чаще получали медикаментозное лечение, рекомендованное при ОКСбпST. Очевидно, это, с одной стороны, может быть следствием более частого наличия симптоматических показаний к применению необходимых ЛС, с другой – стремления врачей обеспечить наилучшее медикаментозное лечение наиболее тяжелых больных, выявить которых по клиническим факторам, входящих в состав индекса TIMI, можно достаточно быстро. Однако предпринятых усилий оказалось явно недостаточно – клопидогрел в стационаре был назначен только каждому второму подобному больному, коронарной ангиографии подвергся каждый пятый, реваскуляризация миокарда выполнена у одного из десяти. При этом выраженная ишемия миокарда возобновилась в половине случаев. Вместе с тем, согласно современным представлениям, при высоком риске неблагоприятного течения ОКСбпST заболевания коронарная ангиография должна быть выполнена у *всех* больных в пределах первых трех суток как минимум после госпитализации [7, 8].

Ограничения проведенного изучения. Для участия в данном регистре сотрудниками фармацевтической фирмы Sanofi-Aventis были отобраны центры, в которых при поступлении в стационар используется лечение эноксапарином. Очевидно, что большое число лечебных учреждений и включенных больных, способное нивелировать многие местные и региональные различия, не может компенсировать подобное отклонение от принципов обеспечения репрезентативности, не позволяющее экстраполировать полученный результат на более широкие контингенты больных с ОКСбпST в РФ.

Отсутствие аудита не позволяет быть уверенным, что в исследование включались последовательно поступившие больные (и не было их селекции на этапе отбора в регистр) и информация, занесенная в карты регистра, строго соответствует данным первичной документации. Кроме того, часть необходимых сведений в картах регистра либо не была указана, либо противоречила другим отмеченным данным,

что ограничило возможности последующего статистического анализа, в особенности при оценке подходов к использованию антитромботических средств.

Из-за недостатка данных не удалось рассчитать значения индекса риска GRACE, который из-за большей информативности считается предпочтительным и значения которого тесно связаны с современными рекомендациями по выбору тактики ведения больного с ОКСбпST. Отсутствие сведений об уровне креатинина не позволило соотнести используемые дозы эноксапарина с выраженностью нарушения функции почек. Накопленные сведения не позволяют также проанализировать многие особенности повседневного лечения ОКСбпST. Так, не собиралась информация о дозах большинства используемых ЛС и регулярности их использования.

Заключение

В сроки проведения регистра РЭНОКС лечение ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ в РФ в стационарах, использующих в повседневной практике эноксапарин, во многом не соответствовало современным представлениям о подходах к ведению больных, обеспечивающих наименьшую частоту неблагоприятных исходов. Так, отмечена недостаточная распространенность двойной антитромбоцитарной терапии, слишком редкое (и несоответствующее тяжести включенных больных) выполнение коронарной ангиографии и процедур реваскуляризации миокарда. Кроме того, выявлена высокая частота смены препаратов гепарина в процессе лечения (в основном перехода с первоначально введенного нефракционированного гепарина на эноксапарин), а в ряде случаев – существенные ошибки в выборе дозы эноксапарина, что может быть следствием недооценки необходимости достаточно строгого его соответствия массе тела больного.

В регистре РЭНОКС, наряду с низкой смертностью в период госпитализации, отмечалась

высокая частота развития инфаркта и возобновления выраженной ишемии миокарда, причем большинство указанных событий зарегистрировано в первые несколько суток пребывания в стационаре. С учетом сравнительно редкого возникновения клинически значимых кровотечений (6 пациентов, или 0,2%) очевидно, что несомненным приоритетом в изученной группе больных с ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ является надлежащее использование современных вмешательств, направленных на предотвращение ишемических осложнений (включая адекватную антитромботическую терапию и своевременно выполненную реваскуляризацию миокарда).

Литература

1. Явелов И.С., Грацианский Н.А. Российский регистр острых коронарных синдромов: лечение и исходы в стационаре при остром коронарном синдроме без подъемов сегментов ST//Кардиология. 2003. № 43 (12). С. 16–29.
2. Явелов И.С. Лечение острого коронарного синдрома без подъемов сегмента ST в России (по данным регистров острых коронарных синдромов в 2000–2001 и 2003 гг.)//Сердце. 2005. № 4 (4). С. 210–213.
3. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А., от имени всех участников регистров РЕКОРД. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара//Кардиология. 2009. № 7–8. С. 4–12.
4. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А., от имени всех участников регистров РЕКОРД и РЕКОРД-2. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST в практике российских стационаров: сравнительные данные регистров РЕКОРД-2 и РЕКОРД//Кардиология. 2012. № 10. С. 9–14.
5. Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Гриднев В.И., Довгалецкий П.Я., Карпов Ю.А. Трехлетний опыт работы регистра больных с острым коронарным синдромом в региональных сосудистых центрах и первичных сосудистых отделениях//Кардиологический вестник. 2012. VII (XIX), № 1. С. 5–9.
6. Национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2006. № 5 Приложение 1. Режим доступа: http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_lecheniyu_ostrogo_koronarnogo_sindroma_bez_stoykogo_podema_st_na_ekg/ и <http://www.athero.ru>.
7. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)//Eur. Heart.J. 2011; doi:10.1093/eurheartj/ehr236.
8. 2012 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline and Replacing the 2011 Focused Update). A Report of the American College of Cardiology Foundation//American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC. 2012. № 60. P. 654–690.
9. Hasdai D., Behar S., Wallentin L. et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS)//Eur. Heart.J. 2002. № 23. P. 1190–1201.
10. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. on behalf of the Euro Heart Survey Investigators. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004//Eur. Heart.J. 2006. № 27. P. 2285–2293.
11. Alexander K.P., Chen A.Y., Roe M.T. et al., for the CRUSADE Investigators. Excess Dosing of Antiplatelet and Antithrombin Agents in the Treatment of Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes//JAMA. 2005. № 294. P. 3108–3116.

